

**PREPARASI DAN EVALUASI NANOPARTIKEL AZITROMISIN-
KITOSAN DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP
BAKTERI *Propionibacterium acnes***

NASKAH PUBLIKASI



**Oleh:
NOVELLA MANNUELA
NIM: I22111028**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK**

2016

NASKAH PUBLIKASI

**PREPARASI DAN EVALUASI NANOPARTIKEL AZITROMISIN-
KITOSAN DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP BAKTERI
*Propionibacterium acnes***

Oleh:
NOVELLA MANNUELA
NIM: I22111028

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal : 05 Januari 2016

Disetujui

Pembimbing Pertama,

Wintari Taurina M.Sc., Apt
NIP. 198304212008012007

Pembimbing Kedua,

Rafika Sari, M.Farm., Apt
NIP. 198401162008012002

Penguji I,

Sri Luliana, M.Farm., Apt
NIP. 198012262008122002

Penguji II,

Hariyanto I.H., M.Si., Apt
NIP. 198501062009121009

Mengetahui
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura

dr. Arif Wicaksono, M.Biomed
NIP. 198310302008121002

Lulus Tanggal : 05 Januari 2016
No. SK Dekan FK :
Tanggal SK :

**PREPARASI DAN EVALUASI NANOPARTIKEL AZITROMISIN
KITOSAN DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP BAKTERI
*Propionibacterium acnes***

Novella Mannuela¹, Wintari Taurina², Rafika Sari³

**¹²³ Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura,
Pontianak
elamannuela@gmail.com**

ABSTRAK

Azitromisin merupakan antibiotik golongan makrolida yang memiliki bioavailabilitas rendah di dalam tubuh, oleh karena itu dibuat dalam bentuk nanopartikel untuk meningkatkan bioavailabilitasnya. Tujuan dari penelitian ini adalah menentukan karakterisasi nanopartikel azitromisin kitosan dan menentukan aktivitas antibakteri nanopartikel azitromisin kitosan terhadap *propionibacterium acnes*. Nanopartikel azitromisin kitosan dibuat dengan metode gelasi ionik dengan konsentrasi azitromisin 0,1 %, natrium tripolifosfat 0,1 % dan variasi kitosan 0,1 % untuk F1, 0,2 % untuk F2 dan 0,3 % untuk F3. Karakterisasi nanopartikel azitromisin kitosan meliputi ukuran partikel, zeta potensial, morfologi dan efisiensi penjerapan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nanopartikel azitromisin kitosan memiliki ukuran partikel dengan nilai F1 dan F2 berturut-turut adalah 172,9 nm dan 225 nm. Zeta potensial yang diperoleh pada F1 dan F2 adalah +41,3 mV dan +39,4 mV. Hasil uji efisiensi penjerapan untuk F1 dan F2 berturut-turut adalah 76,45 % dan 71,34 %. Morfologi partikel yang diukur menggunakan SEM menunjukkan hasil partikel yang tidak beraturan. Uji antibakteri dilakukan terhadap kontrol positif, kontrol negatif dan nanopartikel azitromisin kitosan dengan metode difusi cakram. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nanopartikel azitromisin kitosan memberikan zona hambat yang paling baik dengan nilai rata-rata 38 ± 1 mm daripada azitromisin murni dengan nilai rata-rata zona hambatnya $32,3 \pm 1,5$ mm.

Kata Kunci: Azitromisin, Gelasi Ionik, Nanopartikel Azitromisin-Kitosan, *propionibacterium acnes*.

**PREPARATION AND EVALUATION OF AZITHROMYCIN CHITOSAN
NANOPARTICLES AND TEST OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY
AGAINST *Propionibacterium acnes***

ABSTRACT

Azithromycin is an antibiotic of macrolida that has low bioavailability in the body therefore azithromycin was made to nanoparticles to improve that bioavailability. This study was to determine the characterization nanoparticles of chitosan azithromycin and to determine the antibacterial activity of nanoparticles of chitosan azithromycin against *Propionibacterium acnes*. Nanoparticles of chitosan azithromycin was prepared by ionic gelation method with 0.1 % azithromycin, 0.1 % sodium tripolyphosphate and the various of chitosan such as 0.1 % for F1, 0.2 % for F2 and 0.3 % for F3. The characterization of nanoparticles of chitosan azithromycin include particle size, zeta potential, particle morphology and the entrapment efficiency. The results showed that the particle size of F1 and F2 were 172.9 nm and 225 nm respectively. The zeta potential of F1 and F2 were +41.3 mV and +39.4 mV. The entrapment efficiency F1 and F2 were 76.45 % and 71.34 % respectively. The morphology of the particles were measured by SEM and showed the irregular particles. Antibacterial activity was test by disc diffusion method on the positive control, negative control and nanoparticles of chitosan azithromycin. The results showed that nanoparticles of chitosan azithromycin had the best inhibition zone with average value of 38 ± 1 mm than azhitromycin with average value $32,3 \pm 1,5$ mm.

Keywords : Azithromycin, Ionic Gelation, Nanoparticles of Chitosan Azithromycin, *Propionibacterium acnes*

PENDAHULUAN

Azitromisin merupakan agen antibakterial yang mengandung nitrogen dan merupakan derivat metil dari eritromisin dengan mekanisme kerja dan penggunaan yang mirip dengan eritromisin^{[1][2]}. Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Kus (2005) di Turkey mengenai efektivitas azitromisin dibandingkan dengan doksisisiklin untuk terapi akne vulgaris pada 51 pasien. Hasilnya yang bermakna didapatkan pada bulan kedua setelah terapi dimana efektivitas azitromisin untuk perbaikan lesi *acne vulgaris* lebih baik dibandingkan doksisisiklin^[3].

Kelemahan dari obat azitromisin adalah memiliki bioavailabilitas yang rendah yaitu 37% di dalam tubuh^{[4][5]}, sifat kelarutannya yang tidak larut dalam air serta gangguan pada gastrointestinal. Untuk menghindari efek samping gangguan gastrointestinal serta mengatasi kelemahan dari obat azitromisin tersebut maka azitromisin dimodifikasi bentuk sediaannya menjadi sediaan nanopartikel. Kelebihan dari sediaan nanopartikel ini antara lain dapat meningkatkan kelarutan senyawa, mengurangi dosis pengobatan, meningkatkan absorpsi dan dapat digunakan pada berbagai rute pemberian^[6]. Penelitian nanopartikel azitromisin sudah pernah dilakukan sebelumnya mengenai kinerja antibakteri nanopartikel azitromisin sebagai sistem penghantaran obat koloid terhadap bakteri Gram negatif dan Gram positif menggunakan polimer PLGA dimana hasil penelitian menunjukkan bahwa nanopartikel

azitromisin dan azitromisin murni dengan konsentrasi yang berbeda yaitu 12,5 µg/ml (nanopartikel azitromisin) dan 100 µg/ml (azitromisin) menghasilkan nilai KHM yang sama yaitu 20 mm pada bakteri *E. coli* sehingga dapat disimpulkan bahwa nanopartikel azitromisin dengan konsentrasi yang lebih kecil lebih efektif pengobatannya daripada obat azitromisin. Hal ini dikarenakan nanopartikel azitromisin memiliki sifat penetrasi dan penghantaran obat yang lebih baik dibandingkan dengan obat azitromisin yang bukan nanopartikel^[7].

Salah satu metode yang digunakan dalam pembuatan nanopartikel adalah metode gelasi ionik. Metode ini sering digunakan dalam beberapa penelitian karena prosesnya yang sederhana, tidak menggunakan pelarut organik dan dapat dikontrol dengan mudah. Polimer yang digunakan pada percobaan ini adalah polimer kitosan. Kitosan mempunyai beberapa sifat yang menguntungkan yaitu bersifat anti mikroba, *wound healing*, tidak beracun, murah, biokompatibel, biodegradabel serta larut air. Dalam bentuk mikro/nanopartikel kitosan mempunyai banyak keunggulan yakni tidak toksik, stabil selama penggunaan, luas permukaan yang tinggi, serta dapat dijadikan matriks untuk berbagai jenis obat dan ekstrak tanaman^[8]. Kitosan bersifat biokompatibel artinya sebagai polimer alami sifatnya tidak mempunyai efek samping, tidak beracun, tidak dapat dicerna, mudah

diuraikan oleh mikroba (biodegradable)^[8].

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan karakterisasi nanopartikel azitromisin-kitosan yang meliputi ukuran partikel, morfologi, zeta potensial dan efisiensi penjerapan serta menentukan aktivitas antibakteri nanopartikel azitromisin-kitosan terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*.

Metodologi penelitian

Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *laminar airflow cabinet* (HL 36Ae®), oven (memmert®), autoklaf (HL 36Ae), lemari pendingin (LG), timbangan analitik (Ohaus PA2102), sentrifuge (Tenaco®), pH meter (Soil Tester SDT-60 SDT-300), labu ukur 10 mL dan 25 mL (Iwaki Pyrex®), gelas ukur 10 mL dan 100 mL (Iwaki Pyrex®), Erlenmeyer (Iwaki Pyrex®), Beaker glass (Iwaki Pyrex®), spektrofotometer uv – vis (Rey Leigh), *Zeta sizer*, PSA (*Particle Size Analyzer*), SEM (*Scanning Electro Microscopy*), mikropipet (Rainin E1019705K).

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah azitromisin, etanol 96%, DMSO, aquadest, asam asetat, polimer kitosan dan Na TPP, Media Agar Darah (*Blood Agar*), Mc Farland.

Bakteri uji yang digunakan pada penelitian ini adalah kultur bakteri *Propionibacterium acnes* dari Unit Laboratorium Kesehatan (ULK) Pontianak.

Metode Kerja

Pembuatan Larutan Kitosan

Kitosan dibuat dengan cara melarutkan sebanyak 100, 200 dan 300 mg kitosan dalam 100 mL larutan dapar asetat pH 5 menggunakan pengaduk magnetik stirer selama 1 jam sehingga diperoleh variasi konsentrasi kitosan 0,1 ; 0,2 ; dan 0,3%. Larutan dapar asetat pH 5 dibuat dengan cara mencampurkan 1,2 mL asam asetat dalam 100 mL aquadest dan ditambahkan dengan 2,7 gram natrium asetat dalam 100 mL aquadest^[9]

Pembuatan Larutan Natrium Tripolifosfat

Sebanyak 100 mg dilarutkan dalam 100 mL aquades menggunakan pengaduk magnetik stirer untuk membuat konsentrasi 0,1% ^[9]

Pembuatan Nanopartikel Azitromisin-kitosan

Azitromisin dilarutkan dengan pelarut etanol 96 % kemudian dilarutkan dalam larutan kitosan dan diaduk menggunakan pengaduk magnetik stirer dengan kecepatan 1500 rpm selama 2 jam. Selanjutnya sebanyak 100 mL larutan natrium tripolifosfat dituang dalam campuran larutan azitromisin-kitosan pada temperatur kamar (25⁰C) dibawah putaran homogeinezer dengan kecepatan 1500 rpm selama 1 jam hingga terbentuk suspensi nanopartikel ^[9]. Formula nanopartikel azitromisin kitosan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula Nanopartikel Azitromisin Kitosan

BAHAN	Formula (% b/v)		
	P1	P2	P3
Azitromisin	0,1	0,1	0,1
Kitosan	0.1	0.2	0.3
Na-Tpp	0.1	0.1	0.1

Scale Up dan Pembuatan Bubuk Nanopartikel Azitromisin-Kitosan

Suspensi nanopartikel azitromisin-kitosan yang sudah diformulasi dipilih suspensi terbaik. Suspensi yang dipilih adalah suspensi yang memiliki ukuran partikel paling kecil yang ditandai dengan adanya endapan dan partikel melayang paling sedikit. Formula terbaik selanjutnya di *scale up* sesuai kebutuhan dalam jumlah yang lebih banyak. Bubuk nanopartikel azitromisin-kitosan dipreparasi dengan metode *freeze drying*^[10].

Karakterisasi Nanopartikel

Karakterisasi nanopartikel meliputi ukuran partikel, zeta potensial, efisiensi penjerapan dan morfologi partikel. Ukuran dan distribusi partikel diukur menggunakan *particle size analyzer*.

Zeta potensial dianalisis menggunakan zeta sizer (Horiba SZ-100). Sejumlah 2 mL sediaan nanosuspensi dimasukkan kedalam kuvet. Kemudian kuvet yang berisi sampel dimasukkan kedalam holder dan di pilih menu zeta potensial (mV).

Morfologi nanopartikel diperiksa menggunakan *scanning electro microscopy* (SEM). Sejumlah serbuk nanopartikel dikeringkan

menggunakan oven dengan suhu 45°C selama 15 menit. Serbuk nano yang telah kering kemudian di *coating* menggunakan emas (Au) selama 20 detik. Pengamatan dilakukan menggunakan resolusi 15 Kv^[11]

Pembuatan kurva baku

Pada pembuatan kurva baku dilakukan verifikasi metode meliputi uji linearitas, uji presisi dan uji akurasi. Koefisien relasi (R) yang diperoleh dari pembuatan kurva baku azitromisin adalah $y = 0,0203x + 0,0359$.

Efisiensi Penjerapan

Serbuk nanopartikel azitromisin disuspensikan dengan air kemudian ditambahkan indikator *bromcresol purple* dan ditambahkan kloroform. Setelah itu, supernatan dari larutan tersebut diambil dan diukur serapannya pada spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimal azitromisin (408,5 nm) dan dihitung persentase efisiensi penjerapannya^[12]

$$\%EP = \frac{\text{total obat} - \text{obat bebas}}{\text{total obat}}$$

Pembuatan Media untuk Bakteri Uji Blood Agar

Sebanyak 30 gram *Blood agar* dilarutkan ke dalam 50 mL akuadest, kemudian pH media diukur sampai 7,3. Media dipanaskan di penangas sampai larut dan diaduk sampai homogen. Setelah itu media disterilkan. Ketika menunggu proses sterilisasi media, hangatkan darah kambing segar sampai suhu 50°C sebanyak 5% dari volume total media atau sebanyak 50 ml yang sudah didefibrinasi dengan menggunakan larutan Na sitrat. *Blood agar* steril didinginkan hingga suhu mencapai 50°C kemudian darah kambing segar dituangkan ke dalam labu berisi *Blood agar* dan dicampur dengan cara memutar-mutar labu tersebut dengan hati-hati^[13].

Persiapan Inokulum

Peremajaan Inokulum

Satu biakan bakteri *Propionibacterium acnes* diambil dengan jarum ose steril lalu diinokulasikan pada permukaan media *Blood Agar* miring, kemudian diinkubasikan pada suhu 35°C selama 24 jam.

Pembuatan Stok Kultur Bakteri *Propionibacterium acnes*

Satu koloni bakteri *Propionibacterium acnes* diambil dari stok kultur menggunakan jarum ose steril kemudian disuspensikan ke dalam 10 mL larutan NaCl 0,9% steril lalu diinkubasikan pada suhu 35°C sampai didapat kekeruhan. Kekeruhan yang diperoleh kemudian disetarakan dengan standar McFarland no. 0,5 yaitu setara dengan jumlah pertumbuhan 1×10^8 sel bakteri/mL dan setelah setara maka

suspensi ini yang digunakan sebagai bakteri uji^[14]

Pengujian Aktivitas Antibakteri Azitromisin dan Nanopartikel Azitromisin

Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan terhadap azitromisin dan nanopartikel azitromisin-kitosan yang dilakukan dengan metode difusi cakram. Pada permukaan media *Blood agar* yang telah diinokulasikan bakteri *Propionibacterium acnes* diletakkan kertas cakram 6 mm kemudian dipipet 20 µL larutan uji azitromisin nanopartikel azitromisin kitosan dan diteteskan diatas kertas cakram. Setelah itu diinkubasi dalam inkubator pada suhu 37°C selama 24 jam kemudian diukur diameter daerah hambatan (zona jernih) pertumbuhan di sekitar cakram dengan menggunakan jangka sorong^[15]. Uji aktivitas antibakteri *P. acnes* dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Nanopartikel Azitromisin Kitosan

Pembuatan nanopartikel azitromisin-kitosan dibuat dengan metode gelasi ionik. Metode gelasi ionik ini didasarkan pada interaksi elektrostastik antara grup amina kitosan dan grup muatan negatif polianion seperti tripolifosfat (TPP). Proses pembuatan nanopartikel azitromisin kitosan dilakukan terhadap tiga formula dengan variasi konsentrasi kitosan yang berbeda yaitu 0,1, 0,2 dan 0,3%. Zat aktif azitromisin 0,1% yang telah dilarutkan dalam etanol 96%

dicampurkan dengan larutan kitosan yang telah dilarutkan dalam buffer pH 5 sambil diaduk dengan magnetik stirer pada kecepatan 1500 rpm selama 3 jam. Proses pengadukan tersebut bertujuan untuk memperkecil ukuran partikel karena kecepatan pengadukan berpengaruh terhadap ukuran nanopartikel. Semakin cepat proses pengadukan maka semakin kecil ukuran partikel yang diperoleh^[6]. Setelah itu, dilakukan penambahan natrium tripolifosfat 0,1% pada larutan tersebut. Dilakukan pengamatan selama 7 hari terhadap ketiga formula tersebut. Pengamatan dilakukan secara visual untuk melihat ada tidaknya endapan ataupun partikel melayang pada

formula yang dibuat. Uji pendahuluan dilakukan dengan memvariasikan lama pengadukan pada tiap formula, hal ini bertujuan untuk melihat pengaruh lama pengadukan terhadap suspensi yang terbentuk¹. Setelah itu ketiga formula tersebut di *scale up* dan di *freeze dry*.

Hasil Uji Karakterisasi Nanopartikel

Karakterisasi nanopartikel meliputi ukuran dan distribusi partikel, morfologi partikel, muatan permukaan partikel dan efisiensi penjerapan. Ukuran dan distribusi partikel diukur menggunakan *particle size analyzer*. Hasil uji karakterisasi Ukuran Partikel dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Karakterisasi Nanopartikel Azitromisin Kitosan

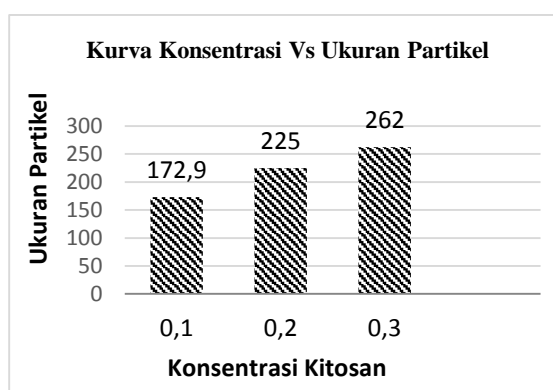
Formula	U.P (nm)	IP	ZP (mV)	EP (%)
F1	172,9	0,265	+41,3 mV	76,45
F2	225	0,274	+39,4 mV	71,34
F3	262	12	-	-

Ket: UP (Ukuran Partikel)
IP (Indeks Polidispersitas)

ZP (Zeta Potensial)
EP (Efisiensi Penjerapan)

Ukuran Partikel

Ukuran nanopartikel yang dihasilkan pada formula I adalah 172,9 nm dan indeks polidispersitasnya adalah 0,265. Sedangkan formula II dan III memiliki ukuran partikel dengan nilai rata-rata diameter 225 nm dan 262 nm serta indeks polidispersitasnya berturut-turut adalah 0,274 dan 12. Grafik nilai ukuran partikel F1, F2 dan F3 dapat dilihat pada Gambar 1.



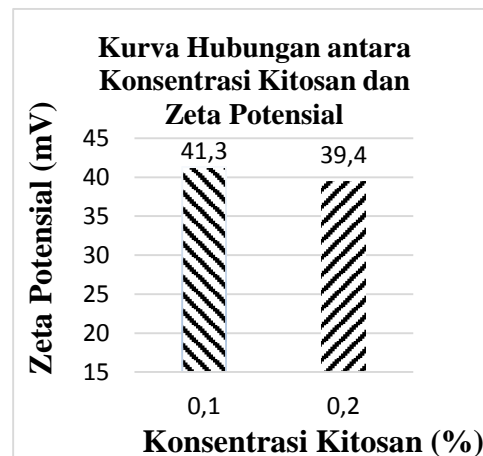
Gambar 1. Grafik nilai ukuran partikel Formula 1, 2 dan 3.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula 1 memiliki ukuran yang lebih kecil daripada formula 2 dan 3. Ukuran partikel dalam bentuk nanopartikel menentukan mudahnya partikel tersebut masuk ke dalam sel. Semakin kecil ukuran partikelnya maka akan semakin mudah masuk ke dalam sel dan semakin meningkat absorpsinya di dalam tubuh. Dari hasil yang diperoleh, F1 dan F2 memiliki distribusi ukuran partikel yang homogen dengan nilai indeks polidispersitas yang mendekati 0. Nilai indeks polidispersitas mendekati 0 menunjukkan dispersi ukuran partikel yang homogen sedangkan indeks polidispersitas lebih dari 0,5 menunjukkan heterogenitas yang tinggi^[16]. F3 memiliki indeks polidispersitas lebih dari 0,5 yaitu 12 sehingga dilakukan eliminasi pada F3 karena indeks polidispersitasnya lebih dari 0,5. Menurut Avadi tahun 2010, sampel dengan nilai indeks polidispersitas > 0,7 memiliki distribusi ukuran yang sangat luas. Semakin kecil angka indeks polidispersitas maka semakin seragam ukuran partikel karena jika perbedaan ukuran antar partikel semakin besar maka hasil tersebut akan mempengaruhi karakterisasi partikel^[17].

b. Potensial Zeta

Potensial zeta mencerminkan potensi muatan dari partikel dan dipengaruhi oleh komposisi dari partikel dan medium tempat nanopartikel terdispersi^[18]. Nanopartikel dengan zeta potensial di atas ± 30 mV lebih stabil karena muatan pada permukaan nanopartikel mencegah terjadinya agregasi antar partikel^[6]. Pengukuran zeta

dilakukan terhadap dua formula yaitu formula I dan formula II. Hasil pengukuran terhadap kedua formula tersebut memiliki muatan permukaan yang positif yaitu +41,3 mV dan +39,4 mV.



Gambar 2. Grafik nilai potensial zeta Formula 1 dan 2

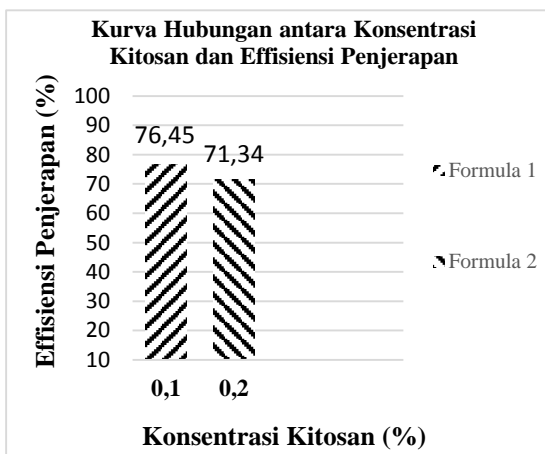
Dari grafik tersebut dapat dilihat bahwa formula 1 memiliki nilai potensial zeta yang lebih besar. Muatan positif pada zeta potensial memiliki kelebihan dalam sistem penghantaran obat. Nanopartikel kitosan yang bermuatan positif dapat bersifat mukoadesif dan dapat melekat pada lapisan mukosa yang bermuatan negatif^[18]. Mukoadesive dapat meningkatkan absorpsi obat dengan cara memperpanjang waktu kontak obat dengan lokasi absorpsinya.

Pembuatan Baku Azitromisin

Koefisien relasi (R) yang diperoleh dari pembuatan kurva kalibrasi azitromisin adalah $y = 0,0203x + 0,0359$. Seri konsentrasi yang digunakan pada pembuatan kurva baku azitromisin adalah 10, 15, 20, 25, 30, 35 dan 40 ppm.

Hasil Uji efisiensi penjerapan

Uji efisiensi penjerapan dilakukan untuk mengetahui jumlah azitromisin yang terjerap dalam polimer nanopartikel kitosan-natrium tripolifosfat. Efisiensi penjerapan dilakukan dengan cara membandingkan jumlah azitromisin bebas dalam larutan dan azitromisin total yang digunakan dalam preparasi. Berdasarkan hasil pengujian, azitromisin yang terjerap pada nanopartikel kitosan-na tpp pada formula I yaitu 76,45% dan formula II yaitu 71,34%.



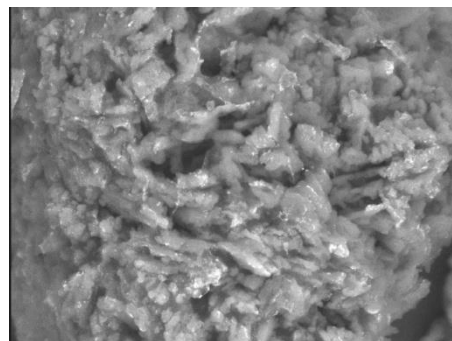
Gambar 3. Grafik nilai efisiensi penjerapan formula 1 dan 2

Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa formula I memiliki nilai efisiensi yang lebih tinggi daripada formula II. Namun, kedua hasil penelitian tersebut memasuki rentang efisiensi penjerapan yang baik, hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh yusin tahun 2008 dimana hasil efisiensi penjerapan yang baik adalah lebih dari 60 %^[19].

SEM

SEM (*Scanning Electron Microscopy*) digunakan untuk

mengamati morfologi permukaan. Hasil yang diperoleh pada pengujian SEM adalah morfologi yang tidak sferis. Hal ini dapat terjadi karena adanya proses *freeze dry* pada sampel uji dan proses pelapisan.

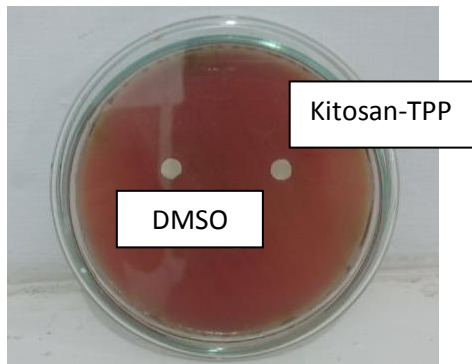


Gambar 4. Morfologi nanopartikel azitromisin kitosan dengan perbesaran 1800 kali menggunakan alat SEM

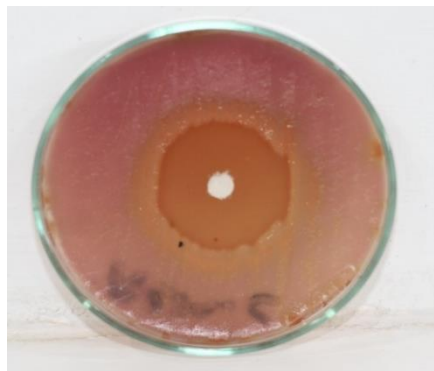
Uji antibakteri

Dalam pengujian antibakteri, disiapkan media untuk pembiakan suspensi bakteri. Media yang digunakan adalah media *blood agar* dengan metode difusi cakram. Dimana prinsip dari difusi ini adalah obat dijenuhkan dalam kertas cakram kemudian kertas cakram yang mengandung obat tertentu tersebut ditanam pada media pembenihan agar padat yang telah dicampur dengan bakteri uji kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Selanjutnya diamati adanya daerah jernih di sekitar cakram kertas yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan bakteri^[20].

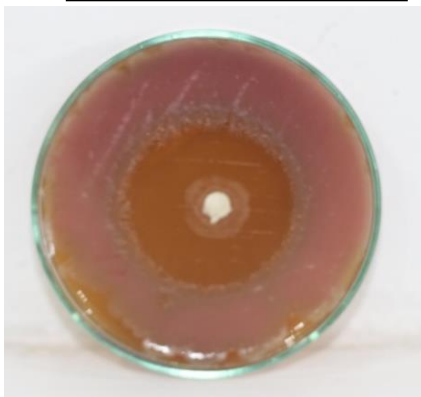
Hasil penelitian menunjukkan bahwa nanopartikel azitromisin kitosan memberikan zona hambat yang lebih besar dengan nilai rata-rata 38 ± 1 mm dari pada azitromisin murni dengan nilai rata-rata zona hambatnya $32,3 \pm 1,5$ mm.



Gambar 5. Kontrol Negatif



Gambar 6. Kontrol Positif



Gambar 7. Nano Azitromisin

KESIMPULAN

Karakterisasi nanopartikel azitromisin kitosan dengan formula terbaik 0,1 % menghasilkan ukuran partikel 172,9 nm, potensial zeta +41,3 mV, nilai efisiensi penjerapan 76,45 % dan bentuk morfologinya yang tidak beraturan. Nanopartikel azitromisin-kitosan konsentrasi 0,1%

menunjukkan nilai zona hambat yang lebih besar daripada kontrol positif (azitromisin) murni.

DAFTAR PUSTAKA

1. Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *Eur Ac Dermatol Venereol JEADV*. 2001;15:51-5.
2. Fernandez - Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *International Journal of Dermatology*. 2000;39:45-50.
3. Kus S, Yucelten D, Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:215-20
4. Riddle CC, Amin K, Schweiger ES. A review of azythromycin for the treatment of acne vulgaris. *Cosmetic Dermatology*. 2007; 20(5):299-302.
5. Parsad D, Pandhi R, Dogra S. A guide to selection and appropriate use of macrolides in skin infections. *Am Journal Clinic Dermatol*. 2003;4:389-97.
6. Mohanraj VJ dan Chen Y. Nanoparticles-a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2006; 561-573.
7. Azhdarzadeh M, Lotfipour F, Milani PZ, Mohammadi G, Valizadeh H. Anti-bacterial performance of azithromycin nanoparticles as colloidal drug delivery system against different gram-negative and gram-positive bacteria. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* ; 2012;2(1). 17-24
8. Agnihotri, S.A., Aminabhavi, T.M., Recentadvance on chitosan based micro andnanoparticles in

- drug delivery. *J. Of Controlled Release*; 2004; p. 6-18.
9. Iswandana Raditya, Anwar Effionora, dan Jufri Mahdi. Formulasi Nanopartikel Verapamil Hidroklorida dari Kitosan dan Natrium Tripolifosfat dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Farmasi Indonesia* Vol. 6 No. 4; 2013
 10. Wu Y, Yang W, Changchun W, Jianhua H and Fu S. Chitosan nanoparticles as a novel delivery system for ammonium glycyrrhizinate. *International Journal of Pharmaceutics.*; 2005; (295):235-45
 11. Mardliyati E, Sjaikhurrisal El Muttaqien, Damai R Setyawati, Idah Rosidah, Sriningsih. Preparasi dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan sebagai Sistem Penghantaran Insulin secara Oral. *Pusat Teknologi Farmasi dan Medika BPPT*; 2012
 12. Abdullah, J. H. Tawfeek Ahmed Ali Yahya, Ali Gamal Alkaf, Mokhtar AbdHafiz Alghorafi and Shada H. Yassin. Selective spectrophotometric methods for the determination of azithromycin in pharmaceutical formulation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*; 2014.
 13. Pelczar, Michael, J., E.C.S Chan. Dasar – Dasar Mikrobiologi, Jakarta : UI Press : 1988.
 14. Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1995; Hal. 1083, 1084.
 15. Hadioetomo, R.S. Mikrobiologi Dasar Dalam Praktek. Gramedia, Jakarta; 1993.
 16. Avadi, M.R., Assal M.M.S., Nasser M., Saideh A., Fatemeh A., Rassoul D., dan Moreza R. Preparation and Characterization of Insulin Nanoparticles using Chitosan and Arabic Gum with Ionic Gelation Method. *Nanomedicine; nanotechnology, Biology and Medicine* 6. 2010
 17. Manmode, A.S., Sakarkar, D.M. and Mahajan, N.M. Nanoparticles-Tremendous Therapeutic Potential : A Review. *Int J. PharmTech Res*; 2009.
 18. Bernkop-Schnurch, A. Thiomers: a new generation of mucoadhesive polymers, *Adv. Drug Deliv*: 2005
 19. Yu-Shin, L., Kiran, S., Kurt, M. L., Jyuhn, H.J., Long, F., Han, Y., Hsing, W.S. Multi-ion-crosslinked Nanoparticles with pH-responsive Characteristics for Oral Delivery of Protein Drugs. *J. Cont Rel*: 2008. 132,141-149
 20. Wattimena, Diktat Zat Pengatur Tumbuh Tanaman. Lab Kultur Jaringan Tanaman PAU Bioteknologi IPB, Bogor. 1987. 122-1

